Aus der galenischen Abteilung
des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bern
(Vorsteher: Prof. Dr. H. Mühlemann)

Über kernsynthetische Versuche in der Oxyanthrachinonreihe

INAUGURAL-DISSERTATION
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern
zur Erlangung der Würde eines Doctor pharmaciae

vorgelegt von

HANS GROGG
Apotheker
von Untersteckholz (Bern)

Gekürzte, von der Medizinischen Fakultät genehmigte Fassung
Mikrofilmkopien der ungekürzten Dissertation
sind in der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern erhältlich

Buchdruckerei F. Graf-Lehmann, Bern 1956

Aus der galenischen Abteilung
des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bern
(Vorsteher: Prof. Dr. H. Mühlemann)

Über kernsynthetische Versuche in der Oxyanthrachinonreihe

INAUGURAL-DISSERTATION
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern
zur Erlangung der Würde eines Doctor pharmaciae

vorgelegt von

HANS GROGG
Apotheker
von Untersteckholz (Bern)

Gekürzte, von der Medizinischen Fakultät genehmigte Fassung
Mikrofilmkopien der ungekürzten Dissertation
sind in der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern erhältlich

Buchdruckerei F. Graf-Lehmann, Bern 1956

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. H. Mühlemann

unter dessen Leitung diese Dissertation ausgeführt wurde, danke ich herzlich für die unermüdliche Förderung und Unterstützung, die er dieser Arbeit ständig angedeihen ließ.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. Mühlemann durch die Medizinische Fakultät zum Drucke genehmigte Dissertation.

Bern, den 13. Juni 1956.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

sig. Prof. Dr. W. Wilbrandt.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

A. Einleitung
B. Synthetische Darstellung von Anthrachinonen
C. Versuchte Wege der Konstitutionsaufklärung

Experimenteller Teil

3-Nitrophtalsäureanhydrid
Oxyphtalsäureanhydrid
Oxyhydrochinontriazetat
Oxyhydrochinon-trimethylaether
1-4-8-Trioxyanthrachinon
1-3-4-8- oder 1-2-4-8-Tetraoxyanthrachinon
Polyphosphorsäure
1-Methyl-3-oxymethyl-phtalsäureester
1-2-Methyl-3-oxymethyl-phtalsäureester
2-Methyl-3-oxymethyl-phtalsäureester
Kondensationsversuche zwischen Oxyhydrochinon-trimethylaether und 2-Methyl-3-oxymethyl-phtalsäureester
2-Nitro-6-methoxy-benzonitril
Kondensationsversuche zwischen 2-Nitro-6-methoxy-benzonitril und Oxyhydrochinon-trimethylaether
Azetondikarbonsäuremethyl und -aethylester
2-4-5-Trimethoxybenzaldehyd (Asarylaldehyd)
1-2-4-Trioxymethyl-5-propenyl-benzol (Asaron)
2-4-5-Trimethoxy-phenylazeton
p-Methoxy-phenylazeton
Versuch zu einer direkten Synthese von Trimethoxypenylazeton aus Oxyhydrochinontrimethylaether
Versuche zur Darstellung von Trimethoxyphenylessigsäure aus Oxyhydrochinon-trimethylaether
2-Oxy-3-karboxy-6-benzyl-benzoesäure
2-Oxy-3-karboxy-6(1'-3'-4'-trimethoxy-benzyl)-benzoesäure
Ringschlußversuche und Oxydation zum Anthrachinon mit 2-Oxy-3-karboxy-6-benzyl-benzoesäure
Ringschlußversuche mit 2-Oxy-3-karboxy-6(1'-3'-4'-trimethoxy-benzyl)-benzoesäure
2-Methoxy-3-karboxy-6(1'-3'-4'-trimethoxy-benzyl)-benzoesäure

Zusammenfassung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

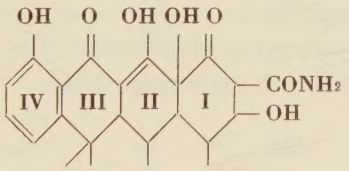
https://archive.org/details/IA41547620_0107

Zusammenfassung

Der Umstand, daß Aloe in verschiedener Form als Volksheilmittel gegen Lungentuberkulose verwendet wird, veranlaßte neuerdings Döpp[1], die Wirkung von Aloe auf Mycobacterium tuberculosis, Typus humanus zu prüfen. Döpp beschränkte sich dabei auf Versuche in vitro und er stellte bei verschiedenen Aloe-Arten eine tuberculostatische Wirkung des Saftes der Blätter fest. Eine Wirkung gegen in den Magen-Darmkanal eingedrungene Tbc-Bakterien scheint nicht ausgeschlossen. Vielleicht ist auch bei frühen Stadien von Darmtuberkulose eine Beeinflussung möglich.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, besteht also die Möglichkeit, daß Anthrachinone und ihre Derivate möglicherweise auch antibiotische Wirkung aufweisen können.

Daß diese Annahme im Bereiche der Möglichkeit liegt, zeigen die Tetracycline, welche im Ringsystem IV, III, II den Bau eines teilweise hydrierten Meso-methyloxanthrons aufweisen.



Oxytetracyclin (= Terramycin)

Von dieser Hypothese ausgehend, sollte versucht werden, das dem Oxytetracyclin zugrunde liegende 1-2-4-8-Tetrahydroxyanthrachinon synthetisch zu gewinnen und dieses in ein Meso-methyloxanthron überzuführen, indem möglicherweise schon diese Grundkörper eine mehr oder weniger ausgeprägte antibiotische Wirkung aufweisen könnten.

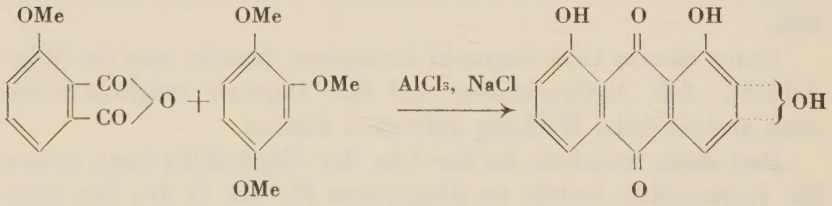
[1] Döpp, Arzneimittelforschung **3**, 627 (1953).

In diesem Zusammenhange ist die Tatsache sehr bemerkenswert, daß kürzlich während unserer Versuche Brockmann und Franck[2] aufzeigen konnten, daß die chromophore Gruppe der sogenannten β-Rhodomycine, das β-Rhodomycinon, eine Tetrahydroxyanthrachinonstruktur aufweist, die abgesehen von der Seitenkette mit derjenigen des Terramycins in den Ringen IV, III und II isomer ist.

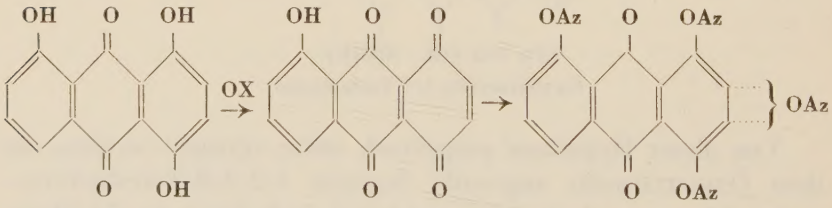
Für uns handelte es sich demnach vorläufig darum, das 1-2-4-8-Tetrahydroxyanthrachinon zu synthetisieren.

Tetrahydroxyanthrachinon ist nun auf zwei verschiedenen Wegen relativ leicht zugänglich:

1. Durch direkte Kondensation von Methoxyphtalsäureanhydrid mit Oxyhydrochinontrimethylaether in einer Kochsalz-Aluminiumchlorid-Schmelze nach Waldmann[3] gelangten wir zu einem Tetrahydroxyanthrachinon vom Smp. 280—282°.



2. Ausgehend vom 1-4-8-Trioxyanthrachinon erhält man durch Oxydation mit Bleitetraazetat und anschließender Azetylierung ein Tetraoxyazetylanthrachinon. Die Verseifung liefert ein Tetraoxyanthrachinon vom Smp. 252°.

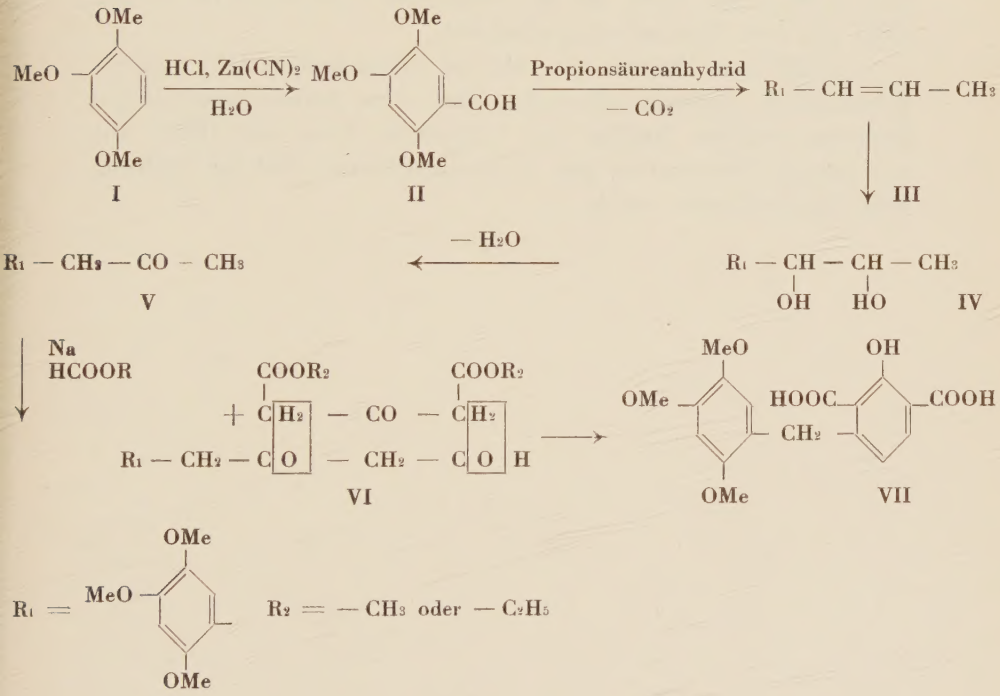


Für uns handelte es sich nun in erster Linie darum, die Konstitution der beiden Isomeren aufzuklären. Dabei schien dieses Pro-

[2] Brockmann und Franck, B. 88, 1792 (1955).
[3] Waldmann, A., 527, 193 (1937).

blem am sichersten durch eine eindeutig verlaufende Kernsynthese nach Mühlemann[4] gelöst werden zu können.

Ausgehend vom Oxyhydrochinontrimethylaether I gelangten wir über das Imid zum Asarylaldehyd II. Mit einer von uns modifizierten Perkinsschen Synthese nach Gattermann und Eggers[5] gelangt man zum Asaron III. Durch Oxydation des Asarons zum Glycol IV und anschließender Wasserabspaltung erhält man das 1-2-4-Trimethoxyphenyl-5-azeton V. Durch dessen Überführung in das Formylketon VI mit einer Claisenkondensation und anschließende Kondensation mit Azetondikarbonsäureester, gelangt man nach Verseifung zur 2-Oxy-3-karboxy-6(1'-3'-4'-trimethoxybenzyl)-benzoesäure VII.



Leider gelangen die folgenden Stufen der Kernsynthese, nämlich Ringschluß zum Anthron und Oxydation zum Anthrachinon, infolge der Labilität der erhaltenen Benzylbenzoesäure nicht.

[4] Mühlemann, Pharm. acta helv. **24**, 356 (1949).
[5] Gattermann und Eggers, B. **32**, 289 (1899).

Curriculum vitae

Am 24. Mai 1926 wurde ich in Bern geboren, wo ich die Schulzeit im Herbst 1946 mit der Maturität der Literarschule des städtischen Gymnasiums beendigte.

Das Studium der Pharmazie begann ich an der Universität Bern, das ich nach Absolvierung der Praktikanten- und Assistentenzeit in Bern und Genf, an der genannten Universität im Herbst 1953 mit dem Staatsexamen abschloß.

Anschließend abeitete ich während einem halben Jahr in einer öffentlichen Apotheke, übernahm dann eine Assistentenstelle am Pharmazeutischen Institut der Universität Bern und führte die vorliegende Dissertation aus, deren praktischer Teil im Frühling 1956 abgeschlossen wurde.